



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2018

Monitoring Vetoryltherapie – ist das möglich ohne ACTH Stimulationstest?

Sieber-Ruckstuhl, Nadja S

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-150341>
Conference or Workshop Item
Published Version

Originally published at:

Sieber-Ruckstuhl, Nadja S (2018). Monitoring Vetoryltherapie – ist das möglich ohne ACTH Stimulationstest? In: 6. Schweizerische Tierärzte Tage, Basel, 25 April 2018 - 27 April 2018, s.n..

Monitoring Vetoryltherapie – ist das möglich ohne ACTH Stimulationstest?

Prof. Dr. med. vet. Nadja Sieber-Ruckstuhl

Klinik für Kleintiermedizin, Vetsuisse-Fakultät Zürich, Zürich

Obwohl der Hyperkortisolismus (HC) keine lebensbedrohliche Erkrankung ist, kann er zu verschiedenen Komplikationen (z.B. Diabetes mellitus, Hypertension, Thromboembolien) führen und die Lebensqualität eines Tieres stark beeinflussen. Eine Kontrolle der klinischen Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität sind die Hauptziele einer medikamentellen Therapie.

Dosierung

Zu medikamentellen Therapie des HC wird vornehmlich Trilostan (Vetoryl®) eingesetzt. Die Klinik für Kleintiermedizin der Vetsuisse-Fakultät Zürich empfiehlt heute eine Startdosis von 0.5-1 mg/kg q12h oder 1-2 mg/kg q24h. Grössere Hunde (>15kg) brauchen generell tiefere Dosierungen und sollten im unteren Dosierungsbereich gestartet werden.¹ Heute wird vermehrt die zweimal tägliche Verabreichung empfohlen, da dies zu einer schnelleren und besseren Kontrolle der klinischen Symptome führt.^{2,3} Hunde mit einer gleichzeitigen anderen Erkrankung, die von einem hohen Kortisolspiegel beeinflusst wird (z.B. Diabetes mellitus), sollten immer auf einer zweimal täglichen Therapie gestartet werden.

Therapiemonitoring

Unabhängig von der Startdosis und der Applikationsfrequenz, muss die Dosierung zu Beginn häufig angepasst werden.⁴⁻⁵ Die erste Kontrolle der Trilostandosierung empfiehlt sich nach ca. 10-14 Tagen. Diese Kontrolle dient vor allem dazu Überdosierungen zu erkennen und die Dosierung entsprechend anzupassen. Dosiserhöhungen sind zu diesem Zeitpunkt nicht zu empfehlen, da die Kortisolwerte in den nächsten 2 Wochen auch bei gleichbleibender Trilostandosierung weiter sinken können. Weitere Kontrolluntersuchungen empfehlen wir ca. 4, 8, 12 und 16 Wochen nach Therapiestart und anschliessend alle 3-6 Monate. Die meisten Hunde brauchen zu Beginn der Therapie Dosiserhöhungen. Im Langzeitverlauf muss dann aber die Trilostandosierung oft wieder reduziert werden. Dosisanpassungen sollten in kleinen Schritten von 2.5-5 mg/Hund/Tag gemacht werden. Oft müssen dazu die Kapseln durch eine Apotheke verkleinert werden.

Für lange Zeit wurde empfohlen die Therapieeinstellung mittels eines ACTH-Stimulationstestes 2-3 Stunden nach der morgendlichen Kapselgabe zu kontrollieren. Dazu wurden die klinischen Symptome und der Wert des post-ACTH Kortisols als Leitlinien verwendet. Ziel war ein klinisch unauffälliges Tier und ein post-ACTH Kortisol zwischen 1.5 und 5 µg/dl (41-138 nmol/l). Der Zielbereich des post-ACTH Kortisols gilt sowohl für Tiere mit einmal täglicher als auch mit zweimal täglicher Therapie. Das synthetische ACTH (z.B. Synacthen®), welches zur Durchführung des ACTH-Stimulationstestes verwendet wird, war zeitweise schlecht erhältlich und ist heute um einiges teurer als noch vor ein paar Jahren. Zusätzlich gibt es vermehrt Hinweise, dass hohe Dosierungen von ACTH problematisch sein und zu Nebennierennekrose führen könnten. Dies hat gezeigt, dass ein Überwachungsschema ohne Verwendung des synthetischen ACTHs wünschenswert wäre. Verschiedene Alternativen zum post-ACTH Kortisol (z.B. Kortisol 3 Stunden nach Kapselgabe, klinische Symptome, Kortisolmessung im Urin, Kortisol/ACTH-Verhältnis) wurden untersucht, ausgewertet und als wenig geeignet beurteilt.⁶⁻⁸

Zwei Studien aus England beschrieben im Jahr 2015 das erste Mal das „prepill“ Kortisol (Serumkortisol direkt vor der nächsten Kapselgabe) als Monitoringparameter bei der Trilostantherapie.^{9,10} Diese Daten schienen sehr vielversprechend.

Die Klinik für Kleintiermedizin hat deshalb 1.5 Jahre lang bei allen Hunde unter Trilostan parallel ein „prepill“ Kortisol und ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt und die Werte direkt miteinander verglichen. Dabei zeigte sich eine gute Übereinstimmung der beiden Werte. Bei Hunden auf einer konstanten Trilostandosis schien der „prepill“ Kortisolwert sogar zuverlässiger die Therapieeinstellung anzuzeigen als das post-ACTH Kortisol. Da bei der Therapieüberwachung anhand des „prepill“ Kortisolwertes auf ein ACTH-Stimulationstest verzichtet werden kann, ist diese

Methode bedeutend günstiger und nicht von der Erhältlichkeit des Medikamentes abhängig. Im September 2016 hat die Klinik für Kleintiermedizin deshalb vollständig auf die Verwendung des „prepill“ Kortisolwertes bei Routinekontrollen umgestellt. Da aber ein einzelner Kortisolwert stärker von Stress (z.B. Autofahrt, Probleme bei der Blutentnahme) beeinflusst werden kann, empfiehlt die Klinik für Kleintiermedizin generell die Bestimmung von 2 „prepill“ Kortisolwerten im Abstand von 1 Stunde. Damit erhöht sich die Zuverlässigkeit und die Aussagekraft des „prepill“ Kortisolwertes. Zusätzlich müssen immer auch die klinischen Symptome und die klinische Untersuchung in die abschliessende Beurteilung einfließen, bevor die Trilostandosis geändert wird. Um bei einem Tier mit schlechtem Allgemeinbefinden (Anorexie, Erbrechen, Durchfall) eine Überdosierung zuverlässig auszuschliessen, empfehlen wir in dieser Situation immer die Durchführung eines ACTH-Stimulationstests.

Zusammengefasst werden an der Klinik für Kleintiermedizin Patienten unter Trilostan momentan folgendermassen überwacht:

Stabiler Patient unter Trilostan:

- Besitzer verabreicht zu Hause am Tag des Kontrolltermins KEIN Trilostan. Er kommt zum Zeitpunkt (+/- 1 Stunde) an dem die Kapselgabe fällig wäre in die Klinik. Anamnestische Erhebung der klinischen Symptome, klinische Untersuchung des Patienten. Zweimalige Bestimmung eines „prepill“ Kortisolwertes im Abstand von 1h direkt vor der nächsten Kapselgabe. Beurteilung der zwei „prepill“ Kortisolwerte zusammen mit der Klinik und den anamnestischen Symptomen. Zielbereich für beide „prepill“ Kortisolwerte: 1.5-5 ug/dl (41-138 nmol/l).

Extrem aufgeregter, kaum untersuchbarer Patient:

- Nicht geeignet für die Überwachung anhand des „prepill“ Kortisolwertes. Besitzer verabreicht zu Hause die Trilostankapseln mit normalem Futter und kommt 2-3 Stunden nach der Medikamentengabe in die Klinik. Anamnestische Erhebung der klinischen Symptome, klinische Untersuchung des Patienten. Durchführung eines ACTH-Stimulationstestes 2-3 Stunden nach der Kapselgabe. Beurteilung des post-ACTH Kortisols zusammen mit der Klinik und der anamnestischen Symptome. Zielbereich für das post-ACTH Kortisol: 1.5-5 ug/dl (41-138 nmol/l).

Klinisch schlechter Patient (zeigt Anorexie, Erbrechen oder Durchfall):

- Anamnestische Erhebung der klinischen Symptome und klinische Untersuchung des Patienten. Durchführung eines ACTH-Stimulationstestes. Überdosierung bei einem post-ACTH Kortisol von > 2 ug/dl (> 55 nmol/L) ausgeschlossen. Trotzdem sollte das Trilostan bis zur vollständigen Genesung abgesetzt werden und erst danach wieder gestartet werden.

Literatur

1. Feldman EC, Kass PH: Trilostane dose versus body weight in the treatment of naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. J Vet Intern Med 2012;26:1078-1080.
2. Arenas C, Melian C, Perez-Alenza MD. Evaluation of 2 trilostane protocols for the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism: twice daily versus once daily. J Vet Intern Med 2013;27:1478-1485.
3. Augusto M, Burden A, Neiger R, Ramsey I. A comparison of once and twice daily administration of trilostane to dogs with hyperadrenocorticism. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 2012;40:415-424.
4. Ruckstuhl NS, Nett CS, Reusch CE. Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. Am J Vet Res 2002;63:506-512.
5. Neiger R, Ramsey I, O'Connor J, et al. trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Vet Rec 2002;150:799-804.
6. Burkhardt WA, Boretti FS, Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl NS. Evaluation of baseline cortisol, endogenous ACTH, and cortisol/ACTH ratio to monitor trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. J Vet Intern Med 2013;27:919-923.
7. Woolcock AD, Bugbee AC, Creevy KE. Evaluation of baseline cortisol concentration to monitor efficacy of twice-daily administration of trilostane to dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 22 cases (2008-2012). J Am Vet Med Assoc 2016;248:814-821.
8. Galac S, Buijtsels JJ, Kooistra HS. Urinary corticoid:creatinine ratios in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism during trilostane treatment. J Vet Intern Med 2009;23:1214-1219.
9. Cosgrove LL, Parkin T, Ramsey IK. Comparison of four monitoring methods for trilostane treatment of canine hyperadrenocorticism. J Vet Intern Med 2015;29:450.
10. Cosgrove L, Parkin T, Ramsey IK. A novel cortisol based method for monitoring trilostane therapy in dogs with hyperadrenocorticism. J Vet Intern Med 2015;29:1170.